

JP00/4609.

PCT/JP00/04609.

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

11.07.00	
REC'D	25 AUG 2000
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 7月15日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第201340号

出 願 人

Applicant (s):

久光製薬株式会社

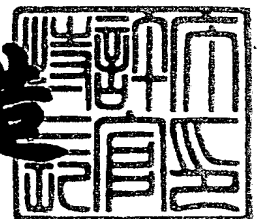
4

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月11日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3062575

【書類名】 特許願

【整理番号】 PA330613

【提出日】 平成11年 7月15日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社
内

【氏名】 高田 恭憲

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社
内

【氏名】 池浦 康弘

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代表者】 中富 博隆

【代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 039251

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経皮吸収製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有することを特徴とする経皮吸収製剤。

【請求項 2】 塩基性物質の付加塩化合物が、塩形態を有する酸性薬物に対して 0.5 倍モルないし 10 倍モルの範囲で配合されることを特徴とする請求項 1 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 3】 塩基性物質の付加塩化合物が、アンモニウム化合物の塩類である請求項 1 又は 2 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 4】 経皮吸収製剤が、非水系製剤である請求項 1～3 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 5】 経皮吸収製剤が、マトリックス型貼付剤又は軟膏剤である請求項 1～4 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 6】 塩形態を有する酸性薬物が、抗炎症剤又は筋弛緩剤である請求項 1～5 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 7】 塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進用組成物。

【請求項 8】 塩基性物質の付加塩化合物が、アンモニウム化合物の塩類である請求項 7 に記載の経皮吸収促進用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高めた、経皮吸収製剤に関するものである。また、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈投与等

の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら、経口投与の場合、薬物の吸収後肝臓において一次代謝を受けやすいことや、投与後一時的に必要な以上の高濃度の血中薬物濃度が認められる等の欠点があった。又、経口投与においては胃腸肝障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。

従って、近年ではこのような経口投与の欠点を解消することを目的として、安全かつ持続的に薬物を吸収させることが期待できるものとして、経皮投与による方法が注目されている。既に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

【 0 0 0 3 】

しかしながら、異物の体内への進入を防ぐバリアー機能を持っている皮膚は塩形態を有する酸性薬物に対してより強力なバリアー機能を発揮するため、薬物の透過性が低く、十分な薬効が期待できない。そのため、経皮吸収性を高める様々な検討がなされている。

例えば、特公平 7 - 4 7 5 3 5 号公報には、酸性薬物よりも強酸性の有機酸を加え薬物をフリー体とする事で、経皮吸収性を高める提案がなされている。しかしながら、薬物をフリー体にする事で、薬物の安定性が低下したり、加えた有機酸による皮膚の刺激や基剤物性の低下等の問題が存在する。

【 0 0 0 4 】

又、経皮吸収促進剤を配合することで薬物の経皮吸収性を高める工夫もなされている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤として、ジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等（米国特許第 3, 4 7 2, 9 3 1 号公報）、脂肪酸エステルと吸収促進剤を併用した技術（特開平 2 - 1 0 2 6 5 6 号公報）等が提案されている。しかしながら、これら従来の吸収促進剤及び吸収促進組成物は、皮膚に対する刺激が高く、安全性において未だ十分であるとは言い難いのが現状である。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記従来技術の課題を解決するためになされたものであって、塩形

態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低い経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明は、前述した課題を解決すべく、鋭意研究した結果、塩形態を有する酸性薬物を含む非水系基剤中に塩基性物質の付加塩化合物を配合することで、酸性薬物が有する塩と塩基性物質の付加塩化合物が有する塩基が基剤中でイオン交換するなどにより、皮膚への分配係数の増加により、酸性薬物の経皮吸収性が著しく向上する事を見だし、本発明を完成するに至った。

【0007】

したがって、本発明は、塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収製剤において、これに塩基性物質の付加塩化合物を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤を提供するものである。

本発明は、基剤中に塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収製剤を提供するものである。本発明の経皮吸収製剤は、非水系のものが好ましく、例えばマトリックス型貼付剤や軟膏剤であるものが好ましい。

また、本発明は、抗炎症剤又は筋弛緩剤などの塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤を提供するものである。

さらに、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進用組成物に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】

以下に本発明について詳しく説明する。

本発明の塩形態を有する酸性薬物としては、医薬品として許容されるものであれば特に限定されるものではない。尚、酸性薬物における塩形態の塩としてはアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウム、トロメタミンなどであり。具体的な薬物としては、例えば、催眠鎮静・抗不安剤（アモバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、トリクロホス

ナトリウムクロラゼブ酸二カリウム等)、抗炎症剤(サリチル酸ナトリウム、スルピリン、アンフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、トルメチンナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム、ケトロラクトロメタミン、ソメラクナトリウム、フルフェナム酸アルミニウム、フェノプロフェンカルシウム、ブロムフェナクナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、コハク酸プレドニゾンナトリウム、リン酸プレドニゾンナトリウム、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、プラスチック硫酸ナトリウム等)、筋弛緩剤(ダントロレンナトリウム、ミバクリウムナトリウム等)、強心剤(ブクラデシンナトリウム等)、利尿剤(テオブロミンナトリウム、カレノン酸カリウム等)、循環器官用剤(オザグレルナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ニスバスタチンカルシウム等)、アレルギー用剤(クロモグリク酸ナトリウム、ベシロラストカリウム等)、卵胞・黄体ホルモン剤(エストロン硫酸ナトリウム、エクイン硫酸ナトリウム等)、皮膚疾患用剤(シクロピロクスオラミン等)、血液凝固阻止剤(ワルファリンカリウム等)、糖尿病用剤(グリミジンナトリウム等)が挙げられる。これらの中では、抗炎症剤、筋弛緩剤、強心剤、循環器官用剤、アレルギー用剤が好ましい。

【0009】

尚、これらの塩形態を有する酸性薬物は単独で用いても、2種類以上を併用してもよい。このような塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収製剤への配合量は、薬理効果を発揮する量であれば特に制限はないが、一般的には0.1～20重量%、好ましくは0.5～15重量%の範囲である。

【0010】

本発明における塩基性物質の付加塩化合物とは、塩基性物質に他の物質が付加して塩を形成した化合物であり、塩基性物質としてはルイス塩基が好ましい。ルイス塩基の電子過剰の部分に、ルイス酸などの電子不足系を有する物質又は有機ハロゲン化物などの電子不足系を形成し得る物質が付加してカチオン部分とアニオン部分とからなる塩を形成したものが好ましい。形成された付加塩のアニオン

部分としては、カルボン酸塩やスルホン酸塩などの有機性のものであってもよいし、ハロゲンイオンやリン酸塩、炭酸塩、硫酸塩などの無機性のものであってもよく、製薬上許容されるものであれば特に限定されるものではない。また、本発明の塩基性物質の付加塩化合物は水溶性のものに限定されることはないが、水溶性のものが好ましい。

本発明の好ましい塩基性物質の付加塩化合物としては、具体的にはアンモニウム化合物の塩類が挙げられる。アンモニウム化合物の塩類としては、ハロゲン化アンモニウムなどの無機性のものであっても、第1級、第2級、第3級、又は第4級のアンモニウム塩のような有機性のものであってもよい。好ましいアンモニウム化合物の塩類としては、例えば、アンモニア、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、テトラメチルアンモニウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンの水溶性塩、第1級、第2級もしくは第3級のアルキルアミン、アルカノールアミンの水溶性塩、第4級アンモニウムの水溶性塩、ピリジニウム基を有する水溶性塩、ピロリジニウム基を有する水溶性塩が挙げられる。さらに、具体的には、塩化アンモニウム、ジメチルアミン塩酸塩、ジエチルアミン塩酸塩、2-エチルヘキシルアミン塩酸塩、n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム、テトラメチルアンモニウムクロリド、n-ヘキサデシルピリジニウムクロリド、塩酸トリエタノールアミン、塩化ベンゼトニウム、臭化ドミフェン、ノニルアミン塩酸塩、コリン塩酸塩、コリンリン酸塩、塩化セチルピリジニウム、塩化メチルロザニリン、塩酸アルギニン、塩酸リジン、カルバコール、硫酸オキシキノリンなどが好ましい。

【0011】

尚、これらの塩基性物質の付加塩化合物は単独で用いても、2種類以上を併用してもよい。このような塩基性物質の付加塩化合物の経皮吸収製剤への配合量は、酸性薬物とイオン対等を形成させるに十分な量であれば特に制限はないが、一般的には塩形態を有する酸性薬物に対して0.5倍モルないし10倍モルの範囲が好ましい。この範囲内で配合することにより酸性薬物の高い経皮吸収性が得られる。尚、配合量が0.5倍モル以下になると酸性薬物の経皮吸収性が十分でな

く、十分な薬効が得られない。又、10倍モルを越えると酸性薬物の十分な経皮吸収性は得られるものの、塩基性物質の付加塩化合物の基剤中への溶解性が悪くなり、製剤物性の低下がおり好ましくない。

本発明の塩基性物質の付加塩化合物の作用機構については、詳細は不明であるが、塩基性物質の付加塩化合物のカチオン部分が酸性薬物のカチオン部分の一部又は全部とイオン交換又は複合イオン性物質を形成し、この結果として形成されたイオン交換体又は複合イオン性物質が経皮吸収性を改善するものと考えられる。

【0012】

本発明の経皮吸収製剤としては、クリーム剤、シップ剤、ローション剤、軟膏剤、マトリックス型貼付剤などの経皮吸収用の剤型であれば特に制限はないが、非水系のものが好ましい。特に非水系の軟膏剤、マトリックス型貼付剤などが好ましい。

本発明の経皮吸収製剤は、通常の方法により前記した剤型に製剤化することができる。目的とする剤型に応じて適宜基剤成分を選択することができる。

例えば、軟膏剤としては、その基剤成分として種々の軟膏基剤成分を使用することができるが、白色ワセリン、ワックス、高級アルコール、炭化水素類、高級脂肪酸塩、界面活性剤などの成分を例示することができ、これらを2種類以上併用して用いることができる。

【0013】

ここでワックスとしては、例えば、植物性ワックス、動物性ワックス又は鉱物性ワックスのいずれでもよいが、特に、鉱物性のワックスが好ましい。前記植物性ワックスとしては、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等が、動物性ワックスとしては、鯨ロウ、ミツロウ、セラック、ラノリン等が、鉱物性ワックスとしては、マイクロクリスタリンワックス、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン等が挙げられ、これらの中でもマイクロクリスタリンワックスが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1～14重量%、好ましくは4～10重量%である。尚、これらの配合量が1重量%未満になると軟膏の稠度が保ちにくい。又、配合量が14重量%を越えると軟膏が硬くなり、パサツキがますので好ましくない。

【0014】

高級アルコールとしては、例えば、炭素数が10以上の液状又は固形状のものが好ましく、例えば、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、アリルアルコール、2-オクチルデカノール、コレステロール、フィトステロール、2-ヘキシルデカノール、ベヘニルアルコール、ラウリルアルコール等が挙げられ、これらの中でもステアリルアルコール、オレイルアルコール、2-オクチルデカノール、ベヘニルアルコールが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1~40重量%、好ましくは5~30重量%である。尚、これらの配合量が1重量%未満になると長時間滑らかさを保つことが困難となる。又、40重量%を越えると軟膏の稠度が保ちにくくなるので好ましくない。

【0015】

炭化水素類としては、例えば、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、軽質流動イソパラフィン、スクワレン、スクワラン、プリスタン等が挙げられ、これらの中でも流動パラフィン、スクワランが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1~30重量%、好ましくは3~25重量%である。これらの配合量が1重量%未満になると長時間滑らかさを保つことが困難となる。又、30重量%を越えるとべとつきが著しく増し好ましくない。

【0016】

高級脂肪酸塩としては、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、ジステアリン酸アルミニウム、トリステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛等が挙げられ、これらの中でもモノステアリン酸アルミニウム、ジステアリン酸アルミニウム、トリステアリン酸アルミニウムが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の0.1重量%~3重量%、好ましくは0.5~2重量%である。尚、これらの配合量が0.1重量%未満になると軟膏の稠度が保ちにくい。又、配合量が3重量%以上になるとべとつきが著しく増し好ましくない。

【0017】

界面活性剤としては、イオン性または非イオン性界面活性剤のいずれでもよいが、皮膚安全性の観点から非イオン性界面活性剤が好ましい。これらの界面活性剤の例としては、ソルビタン脂肪酸エステル（例えばソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンセスキオレート等）、グリセリン脂肪酸エステル（例えばグリセリルモノステアレート、グリセリルモノミリストート等）、ポリグリセリン脂肪酸エステル（例えばジグリセリルモノオレート、ジグリセリルモノイソステアレート、デカグリセリルペンタステアレート、テトラグリセリルモノステアレート等）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えばポリオキシエチレングリコール（2）モノステアレート、ポリオキシエチレングリコール（2）モノオレート等）、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル（例えばポリオキシエチレン（2）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（5）ノニルフェニルエーテル等）等が挙げられる。これらの中でもHLBが10以下のポリオキシエチレン（2）ノニルフェニルエーテル、デカグリセリルペンタステアレート、ジグリセリルモノオレート、ジグリセリルモノイソステアレート、ソルビタンモノイソステアレートが特に好ましい。その配合量は軟膏剤全体の1～10重量%、好ましくは1～5重量%である。尚、これらの配合量が1重量%未満になると長時間における安定性が損なわれる。又、10重量%以上になるとべとつきが著しくしますので好ましくない。

【0018】

本発明の経皮吸収製剤におけるマトリックス型貼付剤の基剤としては、例えば、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、スチレンーブタジエーンースチレンブロック共重合体、スチレンーイソプレンゴム、スチレンーブタジエーンゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエーンゴム、シリコーンゴム、アクリル系ポリマー（2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも2種類の共重合体）、天然ゴム、ポリウレタン系ゴム等が挙げられる。

【0019】

尚、これらの基剤は2種類以上を併用してもよい。これらの中では、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、ポリイソ

ブチレン、又は、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体とポリイソブチレンの混合基剤が好ましい。

【0020】

より具体的には、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体としては、カリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112又はTR-1117（商品名、シェル化学（株））、クインタック3530、3570C又は3421（商品名、日本ゼオン（株））、JSR SIS-5000又は5002（日本合成ゴム（株））、ソルプレン428（商品名、フィリップペトロリウム（株））等より1種又は2種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の10～40重量%、好ましくは15～35重量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が10重量%未満になると凝集力や保型性等が低下し好ましくない。又、配合量が40重量%を越えると基剤の凝集力が増加し粘着力の低下、膏体の不均一化を招き好ましくない。

【0021】

ポリイソブチレンとしては、オパノールB-3、B-10、B-15、B-50、B-100、B-200（商品名、BASF）、ビスタネックスLM-MS、LM-MH、MML-80、LLM-100、LLM-120、LLM-140（商品名、エクソン化学（株））、テトラックス3T、4T、5T、6T（商品名、日本石油化学（株））等より1種又は2種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の6～40重量%、好ましくは6.5～20重量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が6重量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が増加し好ましくない。又、40重量%を越えると保型性等を低下させ、ベタツキ等が増加し好ましくない。

【0022】

又、マトリックス型貼付剤には必要に応じて粘着付与剤、可塑剤等を配合する

ことができる。

【0023】

粘着付与剤としては、例えば、ロジンエステル、水添ロジンエステル、マレイン化ロジン、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペンフェノールなどを用いることができ、具体的にはエステルガムA、AA-G、H又はHP（商品名、荒川化学（株））、ハリエスターL、S又はP（商品名、荒川化学（株））、パインクリスタルKE-100（商品名、荒川化学（株））、KE-311（商品名、荒川化学（株））、ハーコリンD（商品名、理科ハーキュレス（株））、フォーラル85又は105（商品名、理科ハーキュレス（株））、ステベライトエステル7又は10（商品名、理科ハーキュレス（株））、ペンタリン4820又は4740（商品名、理科ハーキュレス（株））、アルコンP-85又はP-100（商品名、荒川化学（株））等より1種又は2種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の5～50重量%、好ましくは10～40重量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が5重量%未満になると粘着力、長時間の皮膚への付着性を低下させ好ましくない。又、50重量%を越えると薬物の経皮吸収性、保型性等を低下させ、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ、ベタツキ等が増加し好ましくない。

【0024】

可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソプレンゴム等）等より1種又は2種以上配合することができ、その中でも特に流動パラフィン、液状ポリブテンが好ましい。その配合量は貼付剤全体の20～70重量%、好ましくは30～60重量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合量が20重量%未満になると粘着力や薬物

の経皮吸収性、薬物の分散性を低下させ好ましくない。又、配合量が70重量%を越えると凝集力、保型性を低下させ、剥離時の痛み、ベタツキ等を増加させ好ましくない。

【0025】

【実施例】

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではなく、種々の変更が可能である。尚、実施例及び比較例において、部とあるのは重量部を示す。

【0026】

実施例 1

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合 (商品名 カリフレックスTR-1107)	30.0部
流動パラフィン	42.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-85)	20.0部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ジエチルアミン塩酸塩	3.0部

これらの全ての成分を熱溶解させ、剥離紙上に厚みが100 μ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0027】

実施例 2

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル	50.0部
アクリル酸メトキシエチルエステル	27.0部
酢酸ビニル	14.7部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ジメチルアミン塩酸塩	3.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下に

て65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にアンフェナクナトリウム及びジメチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0028】

実施例3

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1111)	25.0部
流動パラフィン	42.0部
ロジン系樹脂 (商品名 フォーラル85)	15.0部
ポリイソブチレン (商品名 オパソールB-100)	10.0部
アンフェナクナトリウム	5.0部
ノニルアミン塩酸塩	3.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0029】

実施例4

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5000)	20.0部
流動パラフィン	41.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	2.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックス MML-140)	15.0部
ジクロフェナクナトリウム	3.0部

塩化アンモニウム

1. 0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが100 μ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0030】

実施例 5

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル 50. 0部

アクリル酸メトキシエチルエステル 30. 0部

酢酸ビニル 14. 7部

アゾビスイソブチロニトリル 0. 3部

ジクロフェナクナトリウム 3. 0部

ノニルアミン塩酸塩 2. 0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にジクロフェナクナトリウム及びノニルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0031】

実施例 6

スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体 35. 0部

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン 45. 5部

ロジン系樹脂 15. 0部

(商品名 パインクリスタルKE-100)

ジクロフェナクナトリウム 3. 0部

ジエチルアミン塩酸塩 1. 5部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発

明の経皮吸収製剤を得た。

【0032】

実施例 7

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 30.0部
(商品名 クインタック 3530)

流動パラフィン 39.0部

ロジン系樹脂 20.0部

(商品名 エステルガム H)

ロキソプロフェンナトリウム 5.0部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド 6.0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが100 μ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0033】

実施例 8

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 15.0部
(商品名 カッフレックス TR-1112)

流動パラフィン 33.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 25.0部

(商品名 アルコン P-100)

ポリイソブチレン 20.0部

(商品名 オパノール B-100)

ロキソプロフェンナトリウム 5.0部

塩化アンモニウム 2.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0034】

実施例 9

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 43.0部

アクリル酸メトキシエチルエステル	35.0部
酢酸ビニル	9.7部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3部
ロキソプロフェンナトリウム	5.0部
塩化ベンザルコニウム	7.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にロキソプロフェンナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0035】

実施例10

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 JSR SIS-5002)	20.0部
流動パラフィン	47.0部
ロジン系樹脂 (商品名 ステベライトエステル7)	10.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックスLM-MH)	20.0部
ケトラクトロメタミン	2.0部
ジメチルアミン塩酸塩	1.0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが100 μ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0036】

実施例11

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 (商品名 クインタック3421)	15.0部
---	-------

流動パラフィン 40.0部

ロジン系樹脂 10.0部

(商品名 KE-311)

ポリイソブチレン 30.0部

(商品名 オパノールB-50)

ケトロラクトロメタミン 2.0部

n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド 3.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0037】

実施例 12

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル 55.0部

アクリル酸メトキシエチルエステル 26.0部

酢酸ビニル 14.7部

アゾビスイソブチロニトリル 0.3部

ケトロラクトロメタミン 2.0部

2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 2.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にケトロラクトロメタミン及び2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0038】

実施例 13

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 25.0部

(商品名 カリフレックスTR-1107)

流動パラフィン 43.0部

ロジン系樹脂 7.0部

(商品名 KE-311)

ポリイソブチレン 13.0部

(商品名 テトラックス5T)

ブクラデシンナトリウム 7.0部

n-ヘキサデシルピリジニウムクロリド 5.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0039】

実施例 14

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル 50.0部

アクリル酸メトキシエチルエステル 23.0部

酢酸ビニル 14.7部

アゾビスイソブチロニトリル 0.3部

ブクラデシンナトリウム 7.0部

2-エチルヘキシルアミン塩酸塩 5.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にブクラデシンナトリウム及び2-エチルヘキシルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0040】

実施例 15

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 20.0部

(商品名 クインタック3570C)

流動パラフィン 42.5部

ロジン系樹脂 20.0部

(商品名 ペンタリン4820)

ポリイソブチレン 15.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MS)

オザグレルナトリウム 2.0部

テトラメチルアンモニウムクロリド 0.5部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0041】

実施例 16

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル 55.0部

アクリル酸メトキシエチルエステル 30.0部

酢酸ビニル 11.7部

アゾビスイソブチロニトリル 0.3部

オザグレルナトリウム 2.0部

ジエチルアミン塩酸塩 1.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にオザグレルナトリウム及びジエチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0042】

実施例 17

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 30.0部
(商品名 JSR SIS-5000)

流動パラフィン 40.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 15.0部
(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部
(商品名 オパノールB-100)

クロモグリク酸ナトリウム 4.0部

塩化アンモニウム 1.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0043】

実施例 18

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル 52.0部

アクリル酸メトキシエチルエステル 27.0部

酢酸ビニル 14.7部

アゾビスイソブチロニトリル 0.3部

クロモグリク酸ナトリウム 4.0部

ジメチルアミン塩酸塩 2.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にクロモグリク酸ナトリウム及びジメチルアミン塩酸塩を添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0044】

実施例 19

ジグリセリルモノステアレート	5.0部
ベヘニルアルコール	5.0部
モノステアリン酸アルミニウム	1.0部
流動パラフィン	8.0部
スクワラン	4.0部
白色ワセリン	73.0部
ジクロフェナクナトリウム	3.0部
塩化アンモニウム	1.0部

これらすべての成分を90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

【0045】

実施例 20

ジグリセリルモノステアレート	5.0部
ベヘニルアルコール	5.0部
モノステアリン酸アルミニウム	1.0部
流動パラフィン	8.0部
スクワラン	4.0部
白色ワセリン	70.0部
ロキソプロフェンナトリウム	5.0部
塩化アンモニウム	2.0部

これらすべての成分を90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

【0046】

実施例 21

ジグリセリルモノステアレート	5.0部
ベヘニルアルコール	5.0部
モノステアリン酸アルミニウム	1.0部
流動パラフィン	8.0部
スクワラン	4.0部

白色ワセリン	72.0部
ケトロラクトロメタミン	2.0部
n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリド	3.0部

これらすべての成分を90～95℃で均一に攪拌させた後、35℃まで攪拌冷却し、白色でつやのある軟膏剤を得た。

【0047】

実施例 22

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 (商品名 ソルブレン428)	30.0部
流動パラフィン	44.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-85)	20.0部
ダントロレンナトリウム	1.0部
臭化ドミフェン	5.0部

これらの全ての成分を熱溶融させ、剥離紙上に厚みが100 μ mになるよう塗膏した後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0048】

実施例 23

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル	55.0部
アクリル酸メトキシエチルエステル	30.0部
酢酸ビニル	10.7部
アゾビスイソブチロニトリル	0.3部
ダントロレンナトリウム	1.0部
n-ヘキサデシルピリジニウムクロリド	3.0部

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル、アクリル酸メトキシエチルエステル、酢酸ビニル、アゾビスイソブチロニトリルを反応容器に入れ、窒素雰囲気下にて65℃に昇温して重合を開始させ、120部の酢酸エチルを滴下しながら温度を制御して10時間反応を続け、さらに80℃で2時間熟成して共重合体溶液を得た、得られた共重合体溶液にダントロレンナトリウム及びn-ヘキサデシルピ

リジニウムクロリドを添加混合し、離型紙上に乾燥後の厚みが $100\mu\text{m}$ になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0049】

実施例 24

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 20.0部

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン 48.4部

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 0.6部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが $100\mu\text{m}$ になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0050】

実施例 25

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 20.0部

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン 47.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 2.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが $100\mu\text{m}$ になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

00 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0051】

実施例 26

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 20.0部

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン 44.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 5.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0052】

実施例 27

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 20.0部

(商品名 カリフレックスTR-1117)

流動パラフィン 39.0部

脂環族飽和炭化水素樹脂 20.0部

(商品名 アルコンP-100)

ポリイソブチレン 10.0部

(商品名 ビスタネックスLM-MH)

ダントロレンナトリウム 1.0部

塩化ベンザルコニウム 10.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発

明の経皮吸収製剤を得た。

【0053】

比較例 1

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0054】

比較例 2

塩基性物質の付加塩化合物であるジメチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0055】

比較例 3

塩基性物質の付加塩化合物であるノニルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0056】

比較例 4

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 4 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0057】

比較例 5

塩基性物質の付加塩化合物であるノニルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 5 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0058】

比較例 6

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 6 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0059】

比較例 7

塩基性物質の付加塩化合物である n-ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 7 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作し

た。

【 0 0 6 0 】

比較例 8

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 8 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【 0 0 6 1 】

比較例 9

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 9 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【 0 0 6 2 】

比較例 1 0

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 0 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【 0 0 6 3 】

比較例 1 1

塩基性物質の付加塩化合物である n - ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 1 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【 0 0 6 4 】

比較例 1 2

塩基性物質の付加塩化合物である 2 - エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1 2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【 0 0 6 5 】

比較例 1 3

塩基性物質の付加塩化合物である n - ヘキサデシルピリジニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 1 3 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【 0 0 6 6 】

比較例 1 4

塩基性物質の付加塩化合物である 2 - エチルヘキシルアミン塩酸塩を配合しな

い以外は、実施例 14 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0067】

比較例 15

塩基性物質の付加塩化合物であるテトラメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 15 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0068】

比較例 16

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 16 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0069】

比較例 17

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 17 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0070】

比較例 18

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 18 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0071】

比較例 19

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 19 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

【0072】

比較例 20

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 20 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。

【0073】

比較例 21

塩基性物質の付加塩化合物である n -ドデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 21 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作

した。

【0074】

比較例 22

塩基性物質の付加塩化合物である臭化ドミフェンを配合しない以外は、実施例 22 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0075】

比較例 23

塩基性物質の付加塩化合物である n-ヘキサデシルピリジニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 23 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0076】

比較例 24

塩基性物質の付加塩化合物である塩化ベンザルコニウムを配合しない以外は、実施例 24 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

【0077】

比較例 25

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	20.0部
-------------------------	-------

(商品名 カリフレックス TR-1117)

流動パラフィン	48.8部
---------	-------

脂環族飽和炭化水素樹脂	20.0部
-------------	-------

(商品名 アルコン P-100)

ポリイソブチレン	10.0部
----------	-------

(商品名 ビスタネックス LM-MH)

ダントロレンナトリウム	1.0部
-------------	------

塩化ベンザルコニウム	0.2部
------------	------

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが 100 μ m になるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0078】

比較例 26

スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体 (商品名 カリフレックスTR-1117)	20.0部
流動パラフィン	36.0部
脂環族飽和炭化水素樹脂 (商品名 アルコンP-100)	20.0部
ポリイソブチレン (商品名 ビスタネックスLM-MH)	10.0部
ダントロレンナトリウム	1.0部
塩化ベンザルコニウム	13.0部

これらすべての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に乾燥後の厚みが100 μ mになるよう塗膏し、乾燥後、ポリエステル性支持体と張り合わせて本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0079】

試験例1 (In vitro皮膚透過試験)

ヘアレスマウス(8週令、雌)の背部皮膚を摘出した後、真皮側の脂肪を注意深く取り除き、真皮側がレセプター層となるように、37℃の水をレセプター層の外周部循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に実施例及び比較例の経皮吸収製剤を貼付又は塗布し、レセプター層にpH7.4のリン酸緩衝液を用い、1ml/時間の速さで1時間ごとに24時間までサンプリングを行った。各時間ごとに得られた溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間あたりの透過速度を算出し、下記式に従って定常状態での皮膚透過速度を決定した。

$$\text{皮膚透過速度}(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}) = [\text{サンプル濃度}(\mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{流量}(\text{ml})] / \text{製剤の適用面積}(\text{cm}^2)$$

結果を下記表1に示す。

【0080】

【表1】

	皮膚透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
実施例 1	6. 8 2
比較例 1	0. 8 5
実施例 2	3. 2 2
比較例 2	0. 3 6
実施例 3	7. 3 2
比較例 3	1. 1 1
実施例 4	9. 5 1
比較例 4	1. 3 4
実施例 5	5. 5 2
比較例 5	0. 8 8
実施例 6	7. 5 6
比較例 6	0. 6 6
実施例 7	8. 3 3
比較例 7	1. 3 6
実施例 8	1 5. 6 8
比較例 8	1. 5 8
実施例 9	4. 6 2
比較例 9	0. 3 1
実施例 1 0	8. 6 9
比較例 1 0	0. 3 1
実施例 1 1	9. 9 7
比較例 1 1	0. 4 6
実施例 1 2	2. 5 2
比較例 1 2	0. 1 5
実施例 1 3	2. 0 6
比較例 1 3	0. 0 8
実施例 1 4	1. 5 6
比較例 1 4	0. 0 6
実施例 1 5	2. 3 3
比較例 1 5	0. 1 6
実施例 1 6	1. 5 7
比較例 1 6	0. 0 9
実施例 1 7	3. 2 2
比較例 1 7	0. 2 5
実施例 1 8	1. 8 8
比較例 1 8	0. 1 9
実施例 1 9	6. 2 4
比較例 1 9	1. 3 0
実施例 2 0	1 0. 3 0
比較例 2 0	2. 2 0
実施例 2 1	5. 8 3
比較例 2 1	1. 0 5
実施例 2 2	0. 8 2
比較例 2 2	0. 0 6
実施例 2 3	0. 4 1
比較例 2 3	0. 0 2
実施例 2 4	0. 4 0
実施例 2 5	0. 6 1
実施例 2 6	0. 8 8
実施例 2 7	1. 0 2
比較例 2 4	0. 0 5
比較例 2 5	0. 1 0
比較例 2 6	1. 0 1

【 0 0 8 1 】

【発明の効果】

以上のように、本願発明は経皮吸収促進剤等を配合することなく、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高めた経皮吸収製剤を得ることができた。

従って、本願発明の経皮吸収製剤は有用な医薬製剤を提供できるものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低い経皮吸収製剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 本発明は、塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収製剤において、これに塩基性物質の付加塩化合物を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善された経皮吸収製剤に関する。本発明の経皮吸収製剤としては、非水系のものが好ましく、例えばマトリックス型貼付剤や軟膏剤であるものが好ましい。

また、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収促進剤に関する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000160522]

1. 変更年月日 1990年 9月13日
[変更理由] 新規登録
住 所 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
氏 名 久光製薬株式会社